

流感疫苗在預防急性心血管疾病的角色

柯欣榮 醫師¹、簡國龍 醫師^{2,3}
亞東紀念醫院心血管中心¹
台灣大學預防醫學研究所²
台大醫院內科部³

一、急性冠心症與流行性感冒的關係

急性冠心症是冠狀動脈疾病的急症，臨床上包括不穩定心絞痛，非 ST 節段上升心肌梗塞，以及 ST 節段上升心肌梗塞三個狀況，病生理學上成因是由於冠狀動脈斑塊 (coronary plaque) 發生破裂 (rupture) 或損傷 (erosion)，進而誘發血小板事件，活化凝血系統，造成冠狀動脈血流完全或不完全阻塞，導致心肌細胞缺血乃至於壞死的情況。即便冠心症治療近年來已經有許多進展，包含抗血小板藥物，血脂治療，血壓控制，冠狀動脈血管成型術等，急性冠心症依然位居主要死因之一。因此，如何預防急性心血管疾病的發生成為預防醫學上的重要課題。

許多觀察性研究發現急性冠心症有好發的時間。以一天 24 小時的週期來看，好發時間在清晨到中午之間 (即零時到十二時)。以一週七天的週期來看，好發日期為週一；以一年十二個月的週期來看，好發季節則為冬季^{1,2}。關於急性冠心症好發於冬季的推測原因相當多，其中之一即是年度流行性感冒。有學者分析 1959 年到 1999 年美國國家健康統計 (National Center for Health Statistics) 的死資

料發現²，其中的五個主要死因包括癌症，糖尿病，肺炎及流感，缺血性心臟病，以及腦血管疾病共佔去總死亡數的 60%，在這些死亡個案中，因缺血性心臟病，肺炎及流感，以及腦血管疾病所導致的死亡其發生月份相關性最強。在另一個研究中，Mohammad Madjid et al.³ 分析自 1993 到 2000 年居住於俄羅斯 St Petersburg 的居民以急性缺血性心臟病為死因的病患資料。結果發現每年因急性心肌梗塞以及缺血性心臟病造成死亡的高峰時間都與呼吸道感染及流感盛行 (influenza epidemic) 的時間一致。在流感盛行的週別，居民因急性心肌梗塞及缺血性心臟病死亡危險較高 (急性心肌梗塞的 risk ratio 為 1.30, 95% confidence interval (CI): 1.08–1.56；缺血性心臟病的 risk ratio 為 1.10, 95% CI: 0.97–1.26)。從時序上的相關性來推測，罹患流行性感冒可能是急性冠心症的誘發因子。

罹患流感可以透過許多機制影響心血管系統，主要機制如下：1. 誘發體內免疫反應，增加 prothrombotic, proinflammatory cytokines，使心跳加速，內皮細胞功能下降，並增加交感神經活性⁴；2. 感染可造成全身性

的發炎反應，造成人體發燒及脫水，並增加血液黏稠度 (viscosity)；3.增加身體對血循及氧氣需求，加重心臟負擔並誘發心肌缺氧；4.流感病毒表面的抗原與體內造成粥狀動脈硬化的細胞以及脂蛋白之間存在 cross-reactivity，一旦感染則造成自體免疫反應，加重動脈斑塊發炎。關於第四點，有研究指出，在病人體內的A型流感病毒抗體與 oxidized LDL 抗體效價之間有正相關性⁵。此外，流感病毒表面的 hemagglutinin 及體內 apolipoprotein B 也存在 autoimmune cross-reaction。也有學者認為，1960 年代冠狀動脈疾病的高盛行率及死亡率，其遠因可能為 1918 年 H1N1 流行感冒的大流行。在該次大流行之後，流感存活者體內開始形成動脈粥狀斑塊，抗病毒抗體在後續流感感染中引發自體免疫反應，造成斑塊發炎增生以及之後的冠狀動脈疾病⁶。

二、流行性感疫苗注射對心血管系統的影響

注射流感疫苗之後，短期內會造成血管內皮細胞功能下降，增加動脈的阻力。健康的受試者接受流感疫苗注射之後⁷，體內 C-reactive protein, fibrinogen, oxidized LDL antibody 明顯上升，上臂動脈的 flow-mediated dilatation (FMD) 則會下降，且這些反應在兩週之後完全緩解。這些短期的血管反應，理論上可能會增加急性心血管疾病的風險；不過，臨床實務中疫苗注射與短期內心血管急症的發生並沒有發現到明顯的相關性。Smeeth et al.⁸ 使用

大型次級資料庫資料，並採取 case-series 的研究方法發現，在病人被診斷全身性呼吸道感染 (systemic respiratory tract infection) 以及泌尿道感染後90天之內，發生心肌梗塞以及中風的風險是增加的，而且這風險在感染後的首三日最高 (Incidence risk in respiratory infection: 4.95, 95% CI: 4.43-5.53 and 3.19, 95% CI: 2.81-3.62; Incidence risk in urinary tract infection: 3.19, 95% CI: 2.81-3.62 and 2.72, 95% CI: 2.32-3.20)，而在後續數週之間逐漸下降。至於病人接受流感疫苗注射後 90 天內，罹患急性心血管疾病的風險並沒有增加 (首兩週 Incidence risk: 0.73, 95% CI: 0.63-0.85 and 0.84, 95% CI: 0.73-0.96)。因此，目前沒有明確證據顯示，流感疫苗注射後短期間會增加心血管急症的危險。

三、流感疫苗對心血管疾病預防效果的臨床研究

關於流感疫苗對急性冠心症的預防效果，已有許多研究發表。以下將簡介其中三篇隨機分派試驗。

在 FLUVACS study 中，Gurfinkel et al.⁹ 收集 200 名患有急性心肌梗塞並在 72 小時內住院的病人，以及 101 名接受經皮冠狀動脈成型術的病人。研究中隨機分派兩組病人進入受試組及對照組；受試組接受當季流感疫苗注射，而對照組則沒有接受安慰劑注射。其主要終點 (primary endpoint) 為心血管死亡 (cardiovascular death)，而次要終點 (secondary

endpoint) 則綜合了心血管死亡，心肌梗塞，以及嚴重心肌缺血事件 (定義為因心肌缺血必需接受冠狀動脈再通術) 三個事件。追蹤一年之後發現，受試組病人發生主要終點及次要終點的危險顯著低於對照組 (在心因性死亡：risk ratio: 0.34；95% CI: 0.17-0.71；在綜合性的次要終點：0.59；95% CI: 0.4-0.86)。此外，受試組所顯示的危險下降並不只侷限於流感盛行季節，從存活曲線可發現此情況持續達一年之久，由於流行性感冒的發生多在流感盛行季節，這個結果暗示流感疫苗對於心血管疾病的保護，除了透過預防流行性感冒及其相應的併發症之外，可能還有其他的機制。

在 FLUCAD study 中，Ciszewski et al.¹⁰ 發表了隨機分派雙盲試驗，研究族群為年齡介於 30-80 歲，經由心導管檢查確定患有冠心病的患者 (定義為在冠狀動脈攝影中確定有 >50% 冠狀動脈狹窄者)。該研究共納入 658 名病人，其中受試組 (N=325) 在 2004 年十月到 2005 年二月接受流感疫苗注射，對照組 (N=333) 則接受安慰劑注射。研究追蹤時間為 12 個月。預後追蹤分為：1. 主要終點：心血管死亡；2. 次要終點：分為 major adverse coronary event (MACE)，即合併心血管死亡，心肌梗塞，以及冠狀動脈再通術，與 coronary ischemic event，即合併 MACE 與心肌缺氧住院。結果發現在主要終點的 hazard ratio 為 1.06 (95% CI: 0.15-7.56)，兩組之間並沒有顯著差異，而在 secondary endpoint 中，MACE 的 hazard ratio 為 0.54 (95% CI: 0.24-1.21)，

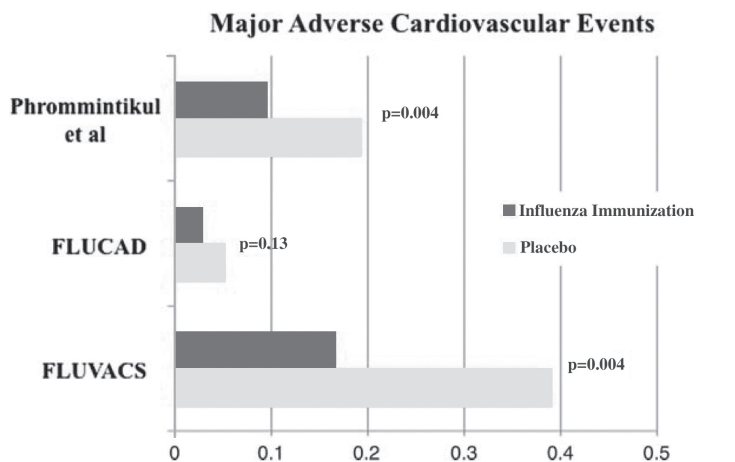
而 coronary ischemic event 的 hazard ratio 則為 0.54 (95% CI: 0.29-0.99)。總結來說，FLUCAD study 在次要終點中的 coronary ischemic event 發現流感疫苗注射具有顯著的保護效果，而且這效果同樣可以持續近 12 個月。

Phrommintikul A¹¹ 等人在 2011 年發表了另一個前瞻性隨機分派試驗。收集了 429 位在八週之內曾因急性冠心症住院的病人。受試組接受流感疫苗注射，而對照組則沒有接受任何注射。研究的主要終點為綜合性指標，包括死亡，冠心症住院，心臟衰竭住院，以及急性腦中風住院。其次要終點則為心因性死亡。結果發現在追蹤十二個月之後，受試組在主要終點的發生率明顯低於對照組 [9.5% vs. 19.3%, Hazard ratio: 0.70 (95% CI: 0.57-0.86)]。而在次要終點中，疫苗注射組與對照組則沒有達到統計上顯著差異 [2.3 vs. 5.5%, Hazard ratio: 0.39 (0.14-1.12)]。

總結來說，這三篇隨機對照試驗顯示，在次級預防上，對於穩定型心絞痛，急性心肌梗塞後，以及接受經皮冠狀動脈成型術的病人，接受流感疫苗注射可以減少後續心肌缺氧事件的發生率 (如圖一所示)¹²。此外，疫苗的保護時間並不只限於流感盛行季節，從注射疫苗之後的一整年內都可以觀察到保護效果。

流感疫苗預防急性心血管疾病有以下兩個可能的機制：

- 1 藉由預防流行性感冒的發生，進一步減少急性冠心症的發作：由於感染是急性冠心症的誘發因子，若將急性冠心症視為流行性感冒



圖一、在隨機分派試驗中，流感疫苗對冠心病患者後續發生主要心血管事件的保護效果¹²。

的併發症之一，注射流感疫苗經由降低流感的發生，可能會減少心血管急症的發作。

- 藉由疫苗本身引發的免疫反應，穩定血管斑塊而降低心血管急症發作的機會：注射疫苗之後會活化體內的 B 細胞，對於體內血管斑塊可能有穩定的效果¹³。目前僅有動物實驗觀察到這個現象。

四、結論

目前許多已開發國家建議 65 歲以上老人在流感盛行季節之前接受流感疫苗。世界衛生組織 (WHO) 也認可這樣的政策。我國也開放 65 歲以上老人公費接種流感疫苗，實施的期間為每年 10 月 1 日到 12 月 31 日。在台灣，流行性感冒一年四季均可發生，但仍以冬季較容易發生流行。歷年來流感病例數多自 11 月下旬開始逐漸上升，12 月至隔年 1 月份進入

高峰，流行期可能延長至隔年 2、3 月。對於 65 歲以上的老年族群，流感疫苗的涵蓋率大約在五成左右。

在美國心臟學會針對冠狀動脈疾病的治療準則中，建議患有冠狀動脈疾病或在其他器官有粥狀動脈硬化的病人，每年應該接受流感疫苗注射 (Class I, Level B)¹⁴。雖然治療準則已經明確建議，流感疫苗注射的普及率仍然偏低。以美國為例，患有心血管疾病的族群其疫苗涵蓋率約在 30-50%¹⁵⁻¹⁷。而在歐洲的現況，老年族群的涵蓋率約可達 60%，然而對於年齡小於 65 歲且符合流感疫苗適應症者，疫苗涵蓋率則未達 40%¹⁸。在台灣疾管局的報告中，民衆的整體疫苗涵蓋率約為 50%，要提升流感疫苗注射率顯然還有很大的努力空間。除了家庭醫學科醫師之外，其他次專科醫師，包括心血管專科醫師，也應該積極推動年度流感疫苗

的注射。美國心臟學會的治療準則建議對於已經患有心血管疾病的門診病人，心臟科醫師應該建議他們接受年度流感疫苗注射。在流感盛行季前，心臟科門診應該例行性提供疫苗注射服務¹⁴。

參考文獻

1. Arntz H.-R WSN. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death population-based analysis of 24 061 consecutive cases. *Eur Heart J*. 2000;21:315-320.
2. Thomas A. Reichert LS, Ashutosh Sharma. Influenza and the winter increase in mortality in the united states, 1959–1999. *Am J Epidemiol*. 2004;160:492-502.
3. Mohammad Madjid CCM, Vladimir V. Zarubaev. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: Results from 8 years of autopsies in 34 892 subjects. *European Heart Journal*. 2007;28:1205-1210.
4. Marchesi S, Lupattelli G, Lombardini R. Acute inflammatory state during influenza infection and endothelial function. *Atherosclerosis*. 2005;178:345-350.
5. Gurevich V, Urazgildeeva VSPS. The role of immune response to influenza virus in progression of atherosclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:13.
6. Azambuja MIR. Spanish flu and early 20th-century expansion of a coronary heart disease-prone subpopulation. *Tex Heart Inst J*. 2004;31:14-21.
7. Liuba P, Aburawi E, Pesonen E. Residual adverse changes in arterial endothelial function and ldl oxidation after a mild systemic inflammation induced by influenza vaccination. *Annals of medicine*. 2007;39:392-399.
8. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351:2611-2618.
9. Enrique P. Gurfinkel M, PhD. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventionthe flu vaccination acute coronary syndromes (fluvacs) study. *Circulation*. 2002;105:2143-2147.
10. Andrzej Ciszewski ZTB. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: Flucad study. *European Heart Journal*. 2008.
11. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2011;32:1730-1735.
12. Natarajan P, Cannon CP. Myocardial infarction vaccine? Evidence supporting the influenza vaccine for secondary prevention. *European Heart Journal*. 2011;32:1701-1703.
13. Dimayuga P, Cercek B, Oguchi S, Fredrikson GN, Yano J, Shah PK, Jovinge S, Nilsson J. Inhibitory effect on arterial injury-induced neointimal formation by adoptive b-cell transfer in rag-1 knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:644-649.
14. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease a science advisory from the american heart association/ american college of cardiology. *Circulation*. 2006;114:1549-1553.
15. Ajani U, Ford E, Mokdad A. Examining the coverage of influenza vaccination among people with cardiovascular disease in the united states. *Am Heart J*. 2005;149:254-259.
16. Umed A. Ajani M, Earl S. Ford. Low prevalence of influenza vaccination among people with cardiovascular disease—brfss. *Am J Prev Med*. 2005;29:31-35.
17. Rosanna W. Setse GLE, Amparo G. Gonzalez-Feliciano. Influenza vaccination coverage — united states, 2000–2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2011;60:38-41.
18. Müller D, Szucs TD. Influenza vaccination coverage rates in 5 european countries: A population-based cross-sectional analysis of the seasons 02/03, 03/04 and 04/05. *Infection*. 2007;35:308-319.